



University of Groningen

Het Academisch Ziekenhuis

Slik, W. van der

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1995

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Slik, W. V. D. (1995). Het Academisch Ziekenhuis: werkplaats voor wie? s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Het Academisch Ziekenhuis

Werkplaats voor wie ?

Afscheidsrede

uitgesproken op 31 oktober 1995 door

Dr. W. van der Slik

Hoogleraar in de Klinische Chemie en
de Pathofysiologie aan de Rijksuniversiteit
te Groningen.

De scheikunde is derhalve volstrekt onmisbaar voor de medische wetenschap, daar zij haar de beschikking geeft over een uitgebreide reeks van waarnemingen en de beste waarnemingsmethoden aan de hand doet.

Herman Boerhaave, 1703.

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren.

Dit afscheidscollege draagt als titel:

“Academisch Ziekenhuis, werkplaats voor wie ?”

Betekenis van de scheikunde voor de pathofysiologie

Om enig inzicht omtrent het ontstaan en de betekenis van de pathofysiologie te krijgen, is het zinvol aan de hand van enkele voorbeelden in vogelvlucht terug te zien naar de kennisvermeerdering in de laatste decennia.

De ziektenleer is ongetwijfeld één der belangrijkste gevolgen van onze onderzoeksdrang.

De eerste stappen, die zouden leiden tot het ontstaan van de scheikundige pathologie, werden reeds in de prehistorische tijden gezet. Ook de eerste scheikundige onderzoeken, uit de aard der zaak in onze ogen zeer primitief, zijn van een zeer oude datum.

De vraag rijst: Wanneer is de scheikunde een dusdanige invloed op de pathologie gaan uitoefenen, zodat men met recht van scheikundige of chemische pathologie kan spreken ?

Het geloof in het bovennatuurlijke oefende in vele perioden een dominerende invloed uit op de ziektenleer. Zo wordt in één van de oudste papyrusrollen uit het land van de Farao's de demon van de ziekte ten tonele gevoerd en door de schrijver gekarakteriseerd als: de broeder van het bloed, de metgezel van de pus en de vader van de kwaadaardige zwelling.

Het is curieus dat in het woord “chemie” wellicht de herinnering voortleeft aan de magische kant van de geneeskunde. Deze term is afkomstig van chemie of zwart, waarmee de Grieken het zwarte Nijldal, vermaard om een verbazing-wekkende geneesmiddelen therapie als onderdeel van de geneeskunde aldaar, aanduiden. De voorlopers van de huidige geneeskunde en de huidige scheikunde hadden in de oudste beschaving de magie als overheersend element gemeen. Hierdoor

wordt soms voorbijgegaan aan het feit dat in beide afzonderlijke werkgebieden ook een redelijke feitenkennis bestond.

Zo was uroscopie bij de Egyptische dokters een bekend hulpmiddel, waarbij naast de visuele inspectie van de geloosde urine, ook meer ingewikkelde testen werden ontwikkeld, zoals een zwangerschapstest, waarbij het al dan niet ontkiemen van tarwe, gerst, boekweit en bonen, indien deze met de urine begoten werden, de uitslag van het onderzoek bepaalde.

Tevens kon bij positieve uitslag de sekse van de foetus bepaald worden. Verschillende, meer moderne onderzoekers, hebben getracht deze test te evalueren, waarbij nogal verschillende en steeds onbevredigende resultaten werden geboekt. Zeker is dat de urine van zwangeren auxinen bevat, hormonen die ook in planten voorkomen en een groeibevorderende werking hebben.

Voor zover dit uit de beschikbare bronnen is af te leiden, kan - het boven-natuurlijke element buiten beschouwing gelaten - betreffende de oudste beschavingen gesteld worden dat er weinig of geen invloed van de "chemie" op de "pathologie" is geweest.

Voor de Griekse en Romeinse cultuur kan de vraag beantwoord worden aan de hand van de schat van gegevens die Aulus Cornelius Celsus, 30 vChr - 38 nChr in zijn *De Re Medicina* optekende.

Daar de schrijver geen medicus was, werd deze omvangrijke verzameling van gegevens op geneeskundig gebied door Celsus-tijdgenoten veronachtzaamd.

Het is overigens nuttig te beseffen dat de Griekse beschaving de grondslagen heeft geleverd waarop essentiële theoretische inzichten van zowel de moderne geneeskunde als de chemie zijn gebaseerd. De mechanische conceptie van het verschijnsel ziekte is te vinden in geschriften van de School van Cos (460-370 vChr).

De legendarische figuur Hippocrates (de eed van Hippocrates) behoort bij deze periode. Tot zijn bekendste werk, verzameld in het z.g. "Corpus Hippocratum" behoort zijn "Aforismen", een verzameling van korte, kernachtige gezegden.

Vaak betreffen zij het urine-onderzoek:

- Bij een zanderig sediment in de urine zal er sprake zijn van een blaas of niersteen.
- Wolkjes in de urine hebben geen betekenis als ze wit zijn, wel als ze zwart van kleur zijn.

Uiteraard is door de Griekse filosofen getracht verband te leggen tussen de verschillende ideeën uit de rijke verzameling die de Griekse wijsbegeerte opleverde. Ziekte werd beschouwd als een onjuiste menging van de vier lichaamsvochten, bloed uit het hart afkomstig, slijm uit de hersenen, gele gal uit de lever en zwarte gal uit de milt.

In deze humorale pathologie was dus een stuk anatomische kennis opgenomen. Ook werd getracht een verband te leggen tussen de vier elementen: water, lucht, aarde en vuur en de vier lichaamsvochten, en wel via de vier fundamentele eigenschappen: vocht, koude, warmte, droogte.

Doch het is bij filosofen gebleven.

Theophrastus Bombastus van Hohenheim (1493-1541), beter bekend als de geneesheer alchemist Paracelsus, komt de eer toe gewezen te hebben op de chemische methoden van het urine onderzoek; vastgesteld moet worden dat hiermede geen enkel resultaat werd geboekt dat in het licht van onze huidige kennis enige waarde heeft.

Het schouwen van de urine - piskijkerij of uroscopie - was destijds één der belangrijkste methoden om tot de diagnose te geraken. Nog geheel in overeenstemming met de opvattingen der antieke humorale pathologie, werd de oorzaak van inwendige ziekte gezocht in een verstoring van het onderlinge evenwicht van de vier lichaamssappen - bloed, slijm, gele gal, zwarte gal - wier eigenschappen de fysiologische processen, naar men meende, bepaalden en regelden. De uroscopie was een zeer subtiële kunst.

Gelet moest worden op kleur - men onderscheidde hierin wel twintig schakeringen - op geur, consistentie en bezinksel.

Aan het urineglas in de hand herkende men sinds de Middeleeuwen de geneesheer, het heffen van de urinaal - de matula - is eeuwenlang een karakteristiek medisch gebaar geweest. De "matula" bezat een typische vorm, geïnspireerd op

die van de urineblaas; zij moest zo groot zijn, dat zij een volledige urinelozing kon bevatten. Het glas werd vervoerd in een cilindervormig mandje.

Dit heeft geleid tot wijd verbreide kwakzalverspraktijken van de piskijkers, waarbij de patiënt niet meer onderzocht werd, maar slechts op basis van het waterkijken diagnostiek werd bedreven en therapie werd voorgeschreven.

Een fraaie beschrijving van deze praktijk wordt gegeven in de verhalen van Reinaert de Vos. Zo lezen we in de “Die historie van Reinaert de Vos”, dat Reinaert in consult wordt geroepen bij Koning Nobel, waarbij de Vos tot zijn patiënt zegt: “Lieve here Heer Coninc, hier is een urinael, wilt Uwe vrijne daer inne maecken. Ic sal U Uwe siecten segghen alsoe ras als ic dat water sie ende mede hoe dat men U sal moeghen helpen”.

Franciscus Sylvius (1614-1672), hoogleraar in Leiden, gaf iatrochemische geneeskunde, dit was een gemoderniseerde vorm van de humorale pathologie, en geloofde dat chemische processen een fundamentele rol in het lichaam spelen. Bij de pathogenese speelde de verstoring van een verre voorloper het nu welbekende zuurbasis-evenwicht een rol.

Evenals Sylvius was ook Herman Boerhaave (1668-1738) medicus en chemicus. Zijn autoriteit op het gebied van de geneeskunde was buitengewoon groot. Zijn *Elementa Chemiae* werd het meest gezochte leerboek van de chemie in die tijd. Bekend is Boerhaave's uitspraak in 1703: “De scheikunde is derhalve volstrekt onmisbaar voor de medische wetenschap, daar zij haar de beschikking geeft over een uitgebreide reeks van waarnemingen en de beste waarnemings-methoden aan de hand doet”. De zin is te vinden in zijn oratie, getiteld “Het nut der mechanistische methode in de geneeskunde”, waarin Boerhaave een voortreffelijk betoog hield ten gunste van de natuurwetenschappelijke denktrant in de geneeskunde.

Het is Boerhaave's verdienste er met kracht toe te hebben meegewerkt dat zowel in de scheikunde als in de geneeskunde de logische redeneertrant en het zorgvuldig experimenteren de basis gingen vormen. De ziektenleer en de uit de alchemie ontstane chemie werden daardoor gezuiverd van bovennatuurlijke aspecten.

Deze overgang is een ingrijpend proces geweest en werd gemarkeerd door namen als Robert Boyle (1626-1691): Antoine L. Lavoisier (1743-1794) en John Dalton (1766-1844).

De ontwikkeling van de scheikunde in de 19e en 20e eeuw was gebaseerd op een steeds groeiende verzameling van analytische mogelijkheden.

Zonder overdrijving kan worden gesteld dat de pathologie in de 19e eeuw onder invloed van Rudolf Virchow (1821-1902) een revolutionaire ontwikkeling doormaakte. Virchow schiep de celpathologie en hervormde daardoor de ziektenleer aan de hand van het thema dat het menselijk organisme uit cellen is opgebouwd en dat de cel de kleinste eenheid is waarop het predikaat “levend” van toepassing is.

Virchow stond open voor de opvatting dat de processen op moleculair niveau in de cel van essentieel belang voor het ontstaan en het verloop van ziekten zouden kunnen zijn. Dit leidde tot de conceptie dat de ziekte een verstoring van de normale levensverrichtingen zou zijn.

De ziekte werd hierdoor gekoppeld aan het begrip functie en daardoor losgemaakt van zuiver anatomische grootheden.

Virchow heeft in feite geprobeerd in de celpathologie de ontologische en fysiologische zienswijzen omtrent het begrip ziekte te verzoenen. Ziekte was zijns inziens een kwantitatief uit te drukken afwijking van de fysiologische toestand, de oorzaak en de plaats van deze afwijking moest worden gezocht in de zieke cellen, waardoor de ziekte aan de materie gebonden was.

Wanneer nu in de 19e eeuw de kennis op moleculair niveau van stofwisselingsprocessen en van reguleringsmechanismen in de cellen en het gehele organisme tot ontwikkeling was gekomen, dan zou de oorspronkelijke flexibele aard van Virchow's celpathologie behouden zijn gebleven. Maar het tegendeel gebeurde, vooral de morfologie kwam tot bloei doordat de chemie nieuwe kleurstoffen leverde en de microscopie sterk werd verbeterd. De microscoop was ontwikkeld uit de enkelvoudige microscoop, met slechts één lens, van Van Leeuwenhoek. Van Leeuwenhoek sleep zo'n lens zelf en bevestigde die tussen twee koperen,

zilveren of gouden plaatjes. Met een pennetje bevestigde hij het preparaat. Met een dergelijke microscoop ontdekte hij de rode bloedcellen.

De celpathologie heeft door het één en andere een eenzijdige ontwikkeling ondergaan. In latere jaren werd, en ook nu wordt, Virchow dan ook wel gezien als een verdediger van de stelling dat aan iedere ziekte een anatomisch, in ieder geval morfologisch zichtbare oorzaak ten grondslag moet liggen. Een zienswijze die wel begrijpelijk, maar onjuist is.

Een diepgaande invloed had de chemie echter nog niet op de pathologie. Ook in de 20e eeuw groeide de invloed van de chemie op de ontwikkeling van de ziektenleer aanvankelijk slechts langzaam. Een voorbeeld moge dit toelichten. In 1908 hield Archibald Garrod, lector in de chemische pathologie die nauw samenwerkte met F.G. Hopkins, zijn nu befaamde Croonian Lectures, waarin hij zijn conceptie omtrent Inborn Errors of Metabolism formuleerde als resultaat van zijn onderzoekingen naar de pathogenese van een aantal zeer verschillende ziektebeelden als albinisme, alkaptonurie, cystinurie en pentosurie. Hierbij legde hij een verband tussen het veelvuldig voorkomen in bepaalde families van een vanaf de geboorte bestaand ziektebeeld, dat niet voor therapie toegankelijk was en dat zich voornamelijk uit in de verandering van een aantal parameters van het metabolisme.

Uit Garrod's publikaties blijkt dat de moleculaire achtergrond van het begrip aangeboren stofwisselingsziekte de schrijver maar vaag voor ogen stond. Het heeft dan ook tientallen jaren geduurd alvorens Garrod's conceptie dié bijzondere plaats in de ziektenleer zou krijgen die haar toekomt.

In dezelfde periode groeide biochemie tot een zelfstandig onderdeel van de chemie.

Enerzijds komt dit voort uit de organische chemie, namelijk uit de analyse en synthese van natuurstoffen. Anderzijds was er een groei uit diverse onderdelen van de biologische wetenschappen. In het bijzonder de gebieden die met de geneeskunde zijn gelieerd, leverden bijdragen. Uit de leer der levensverrichtingen, de fysiologie, kwam bijvoorbeeld de pathofysiologie voort, het

gebied van de veranderingen in de chemische processen die bij ziekten in het lichaam optreden.

Uit de pathofysiologische en de analytische chemie ontwikkelde zich aan het eind der 19e eeuw de klinische chemie.

Doel van de klinische chemie is het verkrijgen van objectiveerbare meetgegevens met betrekking tot de gezondheidstoestand van, of een (verwacht) ziekteproces bij een patiënt.

Dit kan zijn ter ondersteuning van de diagnostiek, voor het volgen of instellen van een therapie of medicatie, of slechts voor het geven van een prognose.

Door het moderne kwaliteitsbeleid is het niet alleen meer van belang een goede intrinsieke kwaliteit te ontwikkelen, maar is het evenzeer van belang te laten zien waar we mee bezig zijn en wat de waarde hiervan voor de maatschappij is. Om voor de discussie niet weg te lopen, wil ik me dan ook beperken tot klinisch chemisch onderzoek in engere zin: te definiëren als het zoeken naar algemeen geldige oplossingen van geval tot geval waargenomen.

De onderzoekstaak van het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium

Het in het klinisch chemisch laboratorium verrichte onderzoek is gericht op een klinische vraagstelling en kan zowel door de klinische afdelingen als door het laboratorium zelf geïnitieerd worden.

In verband met de beperktheid van personele, materiële en financiële middelen, dient met name voor langdurig onderzoek c.q. intensief onderzoek, een keuze gemaakt te worden. Waarbij we moeten bedenken dat diegenen die voor het onderzoek betalen, meer informatie, meer kennis, en ook zeker meer macht wensen.

Hierbij staat het belang dat de resultaten voor de patiëntenzorg zouden kunnen hebben, zowel in kwalitatieve als in kwantitatieve zin, voorop.

Onderzoek kan met enige moeite onderverdeeld worden in fundamenteel en toegepast onderzoek. Met fundamenteel onderzoek wordt dat onderzoek bedoeld waarvan verwacht mag worden dat de resultaten niet op korte termijn tot

toepassing of verbetering van de patiëntenzorg zullen leiden. Het fundamenteel onderzoek betreft alle onderzoek met als doel kennisverwerving.

Toegepast onderzoek bestaat uit:

- Het verrichten van analyses en experimenten ten behoeve van de toepasbaarheid van (nieuwe) analysetechnieken in de directe patiëntenzorg of de verdieping van het inzicht in de (patho-)fysiologie.
- Het implementeren of optimaliseren van (nieuwe) analysetechnieken, waarvan de bruikbaarheid in de directe patiëntenzorg reeds bewezen is.

Er kan niet altijd een duidelijk onderscheid tussen de verschillende categorieën gemaakt worden en afhankelijk van de resultaten, kan onderzoek gestart in de ene categorie snel leiden tot activiteiten genoemd onder één van de andere.

In het algemeen kan echter op basis van de taak van een universitair klinisch chemisch laboratorium in de “Advanced Medical Care” gesteld worden dat de eerste prioriteit ligt bij toegepast onderzoek.

De schijnbare onverenigbaarheid tussen klinisch werk en wetenschappelijk onderzoek, ontstaan toen de Hippocratische geneeskunde tot een einde kwam, zijn in deze tijd weer bijeen gekomen, hetgeen ik zou willen illustreren door uw aandacht te vragen voor door de klinische vraagstelling gestimuleerd onderzoek door “jonge” onderzoekers van klinisch chemisch laboratoria over de afgelopen jaren.

Zonder tekort te doen aan mijn onderzoek in mijn Leidse periode, handelend over de analyse en toepassing t.b.v. de diagnostiek van de enzymen 5'-Nucleotidase en γ -Glutamyltranspeptidase en de automatisering van o.a. de Calcium- en Chloor-bepaling (de Ca-titrator en Chloor-o-counter, staan inmiddels in het museum) of het ontwerpen van het laboratorium informatiesysteem LABZIS-I binnen het Nobin ZIS-project, wil ik mij uitsluitend beperken tot onderzoek van het Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium van ons Academisch Ziekenhuis te Groningen.

-

Collega Dr. J.J. Keyzer ontwikkelde nauwkeurige en specifieke bepalingsmethoden voor histamine en zijn beide metabolieten N-methylhistamine en N¹-imidazolazijnzuur en de mogelijkheid deze stoffen in urine routinematig te bepalen. De bepalingen van histamine metabolieten in de urine, verzameld over een bepaalde periode, verschaffen een maat voor de gemiddelde histamineproductie en/of uitstorting gedurende deze periode. Doordat in de urinewegen en/of vagina bacteriële histamineproductie kan plaatsvinden, is de bepaling van histamine in normaal verzamelde urine slechts van beperkte waarde. Ook de plasmaspiegel van histamine verschaft, vooral door de zeer korte halfwaarde van de stof, slechts een momentopname. Over het algemeen is dit een nadeel. De bepaling van histamine en zijn metabolieten neemt een belangrijke plaats in de diagnostiek van mastocytose en het bestuderen van de mechanismen van allergische en andere overgevoeligheidsreacties.

-

Galzuren zijn de verbindingen die verantwoordelijk zijn voor de vorming van micellen in het maagdarmkanaal. In deze micellen worden vetoplosbare stoffen na dispersie opgenomen en vervolgens wordt het geheel geresorbeerd. De galzuren komen hierna in de poortader en worden door de lever opgenomen om opnieuw uitgescheiden te worden naar de gal, zodat er sprake is van een enterohepatische cyclus.

Galzuren worden in de lever gesynthetiseerd uit cholesterol. De belangrijkste humane galzuren zijn de primaire chenodeoxycholzuur en cholzuur. Bij de zeldzame autosomale recessieve (erfelijke) stofwisselingsziekte cerebrotendineuze xanthomatose is er een duidelijke deficiëntie van chenodeoxycholzuur.

Dit is te wijten aan een enzymdeficiëntie in de afbraak van de cholesterolzijketen. Hierdoor vindt er een ophoping plaats van precursoren van galzuren: de zogenaamde galalcoholen en cholestanol.

Dr. B.J. Koopman ontwikkelde een gaschromatografische procedure voor de bepaling van galalcoholprofielen, de abnormale galzuren (23-norcholzuur en 23-hydroxycholzuur) in urine, waarop eenduidig de diagnose cerebrotendineuze

xanthomatose gesteld kan worden en de therapieën bij dit ziektebeeld kunnen worden vervolgd.

Effectieve therapie bij dit ziektebeeld wordt bereikt met orale toediening van cholzuur of chenodeoxycholzuur.

-

Porfyrie is de verzamelnaam voor een groep van verschillende erfelijke aandoeningen die gepaard gaan met overgevoeligheid voor licht, huidklachten en/of aanvallen van hevige buikpijn, neurologische en psychiatrische problemen. Het kenmerk van deze zeldzame aandoeningen is dat op bepaalde momenten teveel porfyrienen worden gemaakt. Porfyrienen zijn o.a. tussenprodukten in de aanmaak van de rode bloedkleurstof, het hemoglobine.

Het vinden van personen die latent lijden aan een porfyrie is bijzonder belangrijk omdat levensbedreigende situaties van aanvallen kunnen worden voorkomen door het vermijden van bepaald medicijngebruik, hongeren, stress, en het drinken van alcohol. Indien toch een ernstige aanval optreedt, kan de patiënt door middel van goede behandeling, het ziekenhuis binnen enkele dagen weer verlaten.

Het overgrote gedeelte van de personen met het type, dat gepaard gaat met buikpijn, neurologische en psychiatrische problemen, is zich niet bewust van het dragen van deze erfelijke aandoening.

Dr. G.J.J. Beukeveld heeft enkele methoden beschreven om deze personen op te kunnen sporen. Daarvoor onderzocht hij de gehalten van porfyrienen in urine, faeces, gal en bloed. Hierdoor waren wij in staat om meer personen met een porfyrie te vinden, waaronder als eersten een zeer zeldzame vorm van porfyrie (dubbele heterozygote vorm van acute intermitterende porfyrie).

Het mechanisme van de protoporfyrine uitscheiding in de gal, de snelheidsbepalende stap in de verwijdering van deze lipofiele stof, is onderzocht. Gevonden is dat de protoporfyrine uitscheiding in de gal gekoppeld is aan de uitscheiding van lipiden. Dit heeft mogelijk tot gevolg, dat (genees)middelen die de uitscheiding van lipiden in de gal beïnvloeden, ook veranderingen in de protoporfyrine uitscheiding veroorzaken.

-

De polyaminen, spermidine en spermine en hun precursor putrescine, zijn stoffen die in elke levende cel voorkomen.

De biologische functies, die polyaminen vervullen zijn gerelateerd aan hun unieke positieve ladingsverdeling. Polyaminen modificeren de conformatie en stabiliteit van nucleïnezuren, de activiteit van een aantal regulerende enzymen en stabiliteit van de membranen.

Mevr.Dr. G.A. van den Berg ontwikkelde de capillaire gaschromatografische methoden voor de simultane bepaling van polyaminen en hun metabolieten in erythrocyten en verschillende extracellulaire vloeistoffen en toonde de klinische bruikbaarheid aan van de analyse van polyaminen, in het bijzonder hun metabolieten, als algemeen toepasbare parameters voor (tumor)cel kinetiek en celturnover, en vooral van belang voor het schatten van de mate waarin bij patiënten met maligniteiten tumorcelverval veroorzaakt is door chemo- en radiotherapie.

Zoals gezegd bevatten alle cellen van zoogdieren de polyaminen: putrescine, spermidine en spermine. Eén van de functies van polyamine is de stabilisering van nucleïnezuren en eiwitten (membranen) in de cel en dus een essentiële rol bij de celgroei.

Remming van het enzym ornithine decarboxylase in de polyamine biosynthese, verlaagt de intracellulaire concentraties van putrescine en spermidine. De meest gebruikte remmer voor ornithine decarboxylase is α -difluoromethyl ornithine (DFMO) dat op het natuurlijk substraat ornithine lijkt.

Behandeling van gekweekte normale en tumorcellen met DFMO leidt tot een aanzienlijke groeivertraging, welke wordt opgeheven door toediening van polyaminen aan het medium. De resultaten van DFMO bij de behandeling van kanker in tumordragende proefdieren was teleurstellend, omdat het slechts een geringe tumorgroei vertraging veroorzaakte.

Dr. J. Hessels onderzocht, naar analogie van de omkeerbaarheid van het cytostatisch effect van DFMO in gekweekte cellen, of de polyaminen van exogene

bronnen in staat zijn het cytostatisch effect van DFMO in proefdieren op te heffen. Gebleken is dat polyaminen afkomstig uit het voedsel en met name darmbacteriën, het cytostatisch effect van DFMO in tumordragende proefdieren opheffen.

De bijna complete tumorgroei-stop van de leukemisch en solide tumoren door gecombineerde behandeling van polyaminevrijvoedsel en antibiotica voor darmdecontaminatie en DFMO maakt mogelijkwerijs dit concept bij patiënten toepasbaar. Echter, totale darmdecontaminatie van kankerpatiënten in combinatie met chemotherapie is gecompliceerd en vergt de ontwikkeling van alternatieve strategieën.

Onze gegevens suggereren dat melkpolyamines belangrijk kunnen zijn in de voeding van pasgeborenen omdat diëtaire polyamines de proliferatie en uitrijping van het maagdarmkanaal van de pasgeborenen stimuleren.

Polyamines in melk kunnen afkomstig zijn van actieve opname vanuit plasma en/of van de novo-synthese in de borstklier.

-

Serotonine en catecholaminen zijn evenals polyaminen laagmoleculaire biogene aminen die in het gehele lichaam voorkomen in gespecialiseerde neuronen, organen en bepaalde celtypes.

Serotonine is een belangrijk indolamine in enterochromaffine cellen van het maagdarmkanaal, trombocyten en serotonerge neuronen in de hersenen. Het is betrokken bij processen zoals de contractie van gladde spieren, vasoconstrictie en neurotransmissie in zowel het perifere als het centrale zenuwstelsel. De kwantitatief meest uitgesproken afwijking in de produktie en het metabolisme van serotonine kan worden waargenomen in patiënten met carcinoïd tumoren.

Afhankelijk van de plaats van ontstaan en tumormassa kunnen carcinoïd tumoren aanleiding geven tot overmatige synthese, opslag en secretie van serotonine, zijn voorloper 5-hydroxytryptofaan en zijn belangrijkste en bekendste metaboliet 5-hydroxy-indol-3 azijnzuur. De endocriene manifestatie van carcinoïd tumoren, die het carcinoïd syndroom genoemd wordt, bestaat uit het voorkomen van “flushing”,

diarree, hartklepaandoeningen en op astma gelijkende symptomen. De tumoren komen het meest frequent voor in het middendarm gedeelte en in mindere mate in voor- en einddarm.

Op grond van de resultaten van het onderzoek van Dr. I.P. Kema kan geconcludeerd worden dat de ontwikkelde methode voor de bepaling van het plaatjes serotonine, diagnostisch gevoeliger is dan de urine 5-hydroxy-indol-azijnzuur bepaling voor het opsporen van carcinoïd tumoren die slechts geringe hoeveelheden serotonine uitscheiden. Dit verbetert vooral de klinisch chemische diagnose van patiënten met voordarm carcinoïden, die tumoren hebben die slechts geringe hoeveelheden serotonine uitscheiden.

-

Naast polyaminen zijn lipiden belangrijke structurele componenten in celmembranen en dienen bovendien als belangrijke energiebron. Adequate voeding, resorptie, transport, opslag, mobilisatie en metabolisme van lipiden is daarom van belang voor het onderhouden van een goede gezondheid.

Mevr.Dr. E.B. Hoving ontwikkelde moderne lipide analyse methoden voor het bestuderen van lipide klassen, lipide subklassen en lipide soorten om deze toe te passen in de neonatologie en in de hemoglobinepathieën.

Bij sommige populaties komen bepaalde afwijkingen voor in het hemoglobine. Bij het blanke ras heel weinig, bij het negroïde ras om onbekende redenen heel frequent, b.v. de sikkelcelziekte, waarbij het normale hemoglobine dat "A" genoemd wordt, door erfelijke afwijkingen en veranderingen in het molecuul een "S" wordt. Door deze afwijkingen gaat de hemoglobine in de rode bloedcel sikkelen, vooral in omstandigheden waarbij zich lage zuurstofspanningen voordoen.

Sikkelcel erythrocyten, met name irreversibel permanent gesikkelde cellen, vertonen slechte vervormbaarheid. Dit resulteert in slechte rheologische eigenschappen en zijn de belangrijkste oorzaak van de vaso occlusive component van de ziekte, die gepaard gaan met hevige bot- en buikpijnen.

Patiënten met HbSS hebben abnormale erytrocyt vetzuren, erytrocyt fosfatidylcholine vetzuren en erytrocyt fosfatidylcholine soorten en hoge erytrocyt polyamine gehalten (jonge erytrocyt leeftijd). De groepen toonden geen belangrijke verschillen in plasma cholesteroles ester vetzuren, plasma fosfatidylcholine vetzuren en plasma fosfatidylcholine soorten. De conclusie is dat de lage linolzuur gehalten in erytrocyten, erytrocyt fosfatidylcholines en erytrocyt fosfatidylcholine soorten van patiënten met HbSC en HbSS eerder gerelateerd zijn aan jonge erytrocyten leeftijd, dan aan abnormale voeding. De belangrijkste oorzaak is de abnormale turnoversnelheid van de sikkelcel erytrocyt vergeleken met de snelheid van fosfatidylcholine uitwisseling tussen plasma en erytrocyten aan de ene kant, en de snelheid van opname en daarop volgende reacylering van plasma lysofosfatidylcholine in de erytrocyt aan de andere kant. Laag erytrocyt linolzuur werd bijna stoichiometrisch gecompenseerd door meer stearine- en palmitinezuur. Tenzij anderszins gecorrigeerd, kan deze afwijking de vervormbaarheid van de erytrocyt ongunstig beïnvloeden, hoewel het zeker niet de belangrijkste reden zal zijn.

-

De opzet van het onderzoek van Mevr.Dr. C.M. van Beusekom was de invloed van maternaal dieet te onderzoeken op de samenstelling van moedermelk in de perinatale periode. Het moedermelkvolume en de moedermelk nutriënt samenstelling zijn geen constante grootheden.

Ze worden beïnvloed door factoren zoals de duur van de zwangerschap, het dieet van de moeder en de duur van de lactatie.

Lipiden zijn de meest veranderlijke melkcomponenten en de belangrijkste energiebron voor de pasgeborene. Lange-keten meervoudig onverzadigde vetzuren zijn structurele componenten van de celmembranen en spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van de hersenen, vooral tijdens het laatste trimester van de zwangerschap en de eerste maanden na de geboorte. De foetus en de pasgeborene zijn niet in staat om voldoende lange-keten meervoudig onverzadigde vetzuren te synthetiseren om in hun behoefte te voorzien.

Een lage status van foetale lange-keten meervoudig onverzadigde vetzuren is gerelateerd aan een lager geboortegewicht en een kortere zwangerschap en is in de neonatale fase gerelateerd aan een verminderde visuele beleving.

Toevoeging van lange-keten meervoudig onverzadigde vetzuren aan flesvoeding verbeterde de vetzuurstatus in flesgevoede prematuren en à terme kinderen. Moedermelk diende hierbij als referentie.

-

Onderzoek naar de opsporing en behandeling van borstkanker krijgt terecht veel aandacht.

Met hart- en vaatziekten is borstkanker de belangrijkste doodsoorzaak voor Westerse vrouwen. In Nederland worden jaarlijks circa 7500 nieuwe gevallen van borstkanker gediagnostiseerd en stierven er 3500 patiënten ten gevolge van tumormetastases. Patiënten met uitgezaaide vormen van borstkanker zijn aangewezen op chemotherapie en hormonale therapie, daar chirurgische behandeling en bestraling van de uitzaaiingen veelal niet mogelijk is.

Het is al vele decennia bekend dat borstkankercellen oestrogeen afhankelijk zijn. Het doel van de meeste vormen van hormonale therapie is het remmen van het stimulerend effect van oestrogeen op de tumorgroei. Dit kan worden bereikt door enerzijds de oestrogene synthese te remmen of anderzijds de vorming van het oestrogeen receptor complex te voorkomen.

Een drietal synthetische hormonen die werken volgens het principe van het remmen van de oestrogeenwerking zijn medroxyprogesteronacetaat, megestrol-acetaat en cyproteronacetaat.

Dr. L.D. Dikkeschei ontwikkelde moderne, gevoelige analyse methodes voor de bepaling van genoemde synthetische hormonen.

Aangezien de oestrogenen concentraties na de menopauze erg laag zijn, moet de door ons ontwikkelde techniek die ook nog eens een daling van deze lage waarden moet aantonen, erg gevoelig zijn.

In de afgelopen jaren zijn er specifieke remmers van de aanmaak van oestrogeen geproduceerd, de zg. aromatase remmers. Aromatase is het enzym dat nodig is voor de laatste stappen van de lange route van de oestrogenen biosynthese.

Het blokkeren van de aanmaak van oestrogenen leidt tot ongewenste ophoping van half gesynthetiseerde hormoon moleculen. Van één van die tussenprodukten, het androsteendion, hebben we aangetoond dat het zich gedraagt als oestradiol.

Van de moderne aromatase remmers is nu bekend dat ze de oestrogenen concentratie voor slechts 50% verlagen.

“Managed Care”

Het achterliggende denkbeeld aan het concept “managed care” ofwel letterlijk “het besturen van de zorg”, komt voort uit de Health Maintenance Organizations, een geïntegreerde wijze van verstrekken en verzekeren van gezondheidszorg. Van “managed care” mag men verwachten een doelmatig gebruik van medische voorzieningen voor een hoogwaardige zorg ter opsporing en begeleiding en mogelijk behandeling van patiënten.

Bij toekomstige ontwikkelingen zullen besliskundige technieken een belangrijk element zijn in genoemd rationeel handelen. Ten aanzien van de (huis)arts kan opgemerkt worden dat het hem vaak ontbreekt aan cognitieve vaardigheden; men is onvoldoende in staat diagnostische gegevens te interpreteren en is onbekend met de werkelijke waarde van de test en de probabilistische aard van de testuitslagen.

Ook spelen sociologische en psychologische factoren een rol: gewoonte vorming (opgedaan tijdens scholing, het vasthouden aan een éénmaal ingenomen standpunt) zijn hierbij van belang.

De gedachte, dat het gelijktijdig beoordelen van verschillende meetresultaten gelijktijdig en in samenhang met elkaar (multivariabel) beschouwd, meer informatie kan opleveren dan wanneer dezelfde resultaten afzonderlijk worden bekeken, was aanleiding voor het onderzoek van Dr. H. van der Voet en Dr. J.B. Hemel.

Bij de verkenning van de multivariate eigenschappen van een gegevens verzameling van het hart-, lever- en nierpatiënten, werd het vermoeden bevestigd dat het aanvragen van laboratoriumbepalingen door artsen tot op zekere hoogte karakteristiek is voor het specialisme waartoe de arts behoort.

De indeling van patiënten in zinvolle groepen (klassen) ofwel ziektecategorieën is alleen zinvol als deze classificatie probabilistisch is. Dat wil zeggen dat voor iedere patiënt niet simpelweg de waarschijnlijkste klasse wordt gekozen, maar dat van iedere klasse wordt aangegeven hoe groot de kans is dat de patiënt daartoe behoort. Op deze manier komen twijfelgevallen duidelijker tot uiting, hetgeen bij het stellen van een medische diagnose van belang is.

Dit leidde tot de ontwikkeling van de probabilistische classificatiemethode CLASSY.

Doordat klinische gegevensbestanden vaak lijden aan het ontbreken van individuele meetresultaten is tevens een methode ontwikkeld die stapsgewijs variabelen weg laat, totdat er zoveel mogelijk complete meetreeksen overblijven.

Bij toepassing op klinisch chemische gegevens werd al snel duidelijk dat probabilistische classificatie technieken er niet altijd in slagen getallen te produceren die als kansen geïnterpreteerd kunnen worden.

Wanneer wij het hiervoor genoemde overzien, dan blijkt dat de bijdrage welke de Klinische Chemie kan leveren aan de geneeskunde, uitgaat boven het verstrekken van gegevens welke voor de diagnostiek of therapie van een ziektebeeld van betekenis zijn.

Voor dit laatste staat het nut van het Klinisch Chemisch Laboratorium buiten kijf. Bovendien kan de kliniek voor de klinische chemie een blijvende bron van inspiratie zijn, of anders gezegd het behoort een van de belangrijkste functies van een universitaire kliniek te zijn om zo'n bron van inspiratie te zijn. Om de continuïteit van dit toegepast wetenschappelijk onderzoek te bewaken, moeten er medewerkers zijn die zich vrijwel voor 100% hieraan kunnen wijden. Men bedenke tevens dat excellent onderzoek, door nieuwsgierigheid en interesse gedreven, altijd sterk persoonsgebonden is en staat tot op zekere hoogte op gespannen voet met een meer coherent groepsdenken gericht op interdisciplinaire organisatie doelen.

Onderzoek van enig niveau slaagt zelden, als dit moet worden bedreven verbrokkeld in tijdoverschotjes, binnen de dagelijkse werkzaamheden van de patiëntenzorg of van een opleiding tot klinisch chemicus of laboratoriumarts.

De door de Registratie Commissie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie gestelde eis voor opname in het register van Klinisch Chemici en Laboratoriumartsen dat de aspirant klinisch chemicus door hem tot stand gebrachte publikaties in een tijdschrift, met een impact factor van tenminste 0,7, blijkt heeft gegeven van wetenschappelijk te kunnen werken, kan dan ook beter als toelatingseis tot de opleiding gehanteerd worden.

Wel dienen wij echter te voorkomen dat genoemde onderzoekers te veel vervreemden van de praktische toepassingen en hun meer binnen de patiëntenzorg werkende collegae als “routine”-klinisch chemici te beschouwen. Alleen al door het woordgebruik ontstaan spanningen omdat “routine” de uitdrukking van depreciatie is.

Primair moet men beseffen dat wetenschappelijk onderzoek en medisch specialistische dienstverlening binnen academisch ziekenhuis en faculteit gelijkwaardig zijn.

Door de sterke interactie tussen patiëntenzorg en klinisch wetenschappelijk onderzoek, ontstaat de topreferentiefunctie, een specialistische patiëntenzorg, die gepaard gaat met bijzondere (laboratorium)diagnostiek en behandeling, waarvoor geen doorverwijzing meer mogelijk is.

Beide zijn een volle inzet waard.

Een onderzoeker die er voor koos bij het Academisch Ziekenhuis te Groningen (Centraal Klinisch Chemisch Laboratorium) te gaan werken, wist dat hier naast topklinische voorzieningen, een goed onderzoeksklimaat aanwezig is. Ook de goede samenwerking met het Universitair Centrum voor Farmacie (Faculteit Wis- en Natuurwetenschappen) en de 1e lijns laboratoria, waarvan het werkgebied vooral de generalistische zorg betreft en de samenwerking met het Landslaboratorium voor de Volksgezondheid te Willemstad, Curaçao, lenen zich uitstekend voor onderzoek en heeft aantrekkingskracht op jonge onderzoekers.

Vanwege de grote verwevenheid van het Centraal Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium met de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen, ben ik van mening dat het Academisch Ziekenhuis Groningen niet alleen werkplaats is voor de Faculteit Geneeskunde, maar zeer zeker ook voor de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen.

Een nadere invulling laat ik graag aan u toehoorders over, want toekomst voorspellingen laat ik graag aan mijn opvolger over.

Dames en Heren,

Dit was het laatste door mij gegeven college pathofysiologie. Het had iets van een terugblik, een onvolledige “capita selecta”, aangekleurd met enige maatschappelijke kanten van het vakgebied.

Bij een afscheid als deze is er reden voor tevredenheid en dankbaarheid; tevreden voor de plaats die het vakgebied van de Klinische Chemie heeft weten te bereiken, en dank aan allen die dit mede mogelijk hebben gemaakt.

Allereerst dank ik Hare Majesteit de Koningin voor de eer mij aangedaan door mij als Hoogleraar te benoemen.

Dank gaat ook uit naar het College van Bestuur van onze Universiteit voor hun medewerking terzake en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis voor het scheppen van een omgeving waarin men zich (h)erkend en geaccepteerd voelt.

Zonder namen te noemen wil ik de staf en medewerkers van het Centraal Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, en de vakgroep Analytische Chemie en Toxicologie danken voor alles wat we samen tot stand hebben kunnen brengen. Ik hoop dat u ook in de toekomst een duidelijk standpunt weet uit te dragen over de waarde van het onderzoek en de zin van het onderwijs in de Klinische Chemie en Pathofysiologie aan de studenten van onze Universiteit.

Men bedenke dat het de onderzoekers zijn die de toon zetten. En wanneer we de goede harmonie kunnen handhaven, dan zal de belangrijke betekenis die ons laboratorium heeft gekregen, niet verloren gaan.

Ik heb mij in verschillende gremia binnen en buiten Groningen kunnen bewegen, waaraan ik vele goede herinneringen heb overgehouden.

Tenslotte dank ik mijn gezin voor hun liefde en steun, en bovenal Juci, want zij was het die 40 jaar “Klinische Chemie” in hoge mate in “evenwicht” hield.

Dames en Heren,

Academisch Ziekenhuis, werkplaats voor wie : Voorlopig ga ik terug naar de “werkplaats” aan de Van Leeuwenhoeklaan.

Ik dank u allen voor de gewaardeerde aandacht.

Geraadpleegde literatuur

Dr. J.J. Keyzer

1983

Dissertatie:

"Determinations of histamine and some of its metabolites and their clinical applications".

Dr. B.J. Koopman

1987

Dissertatie:

"Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) and other inborn errors of metabolism in bile acid synthesis".

Dr. G.A. van den Berg

1987

Dissertatie:

"Clinical relevance of polyamine metabolism".

Dr. S. Pavel

1988

Dissertatie:

Eumelanin-related compounds, their metabolism and clinical relevance".

Onderzoek in samenwerking met de Universiteit van Amsterdam.

Dr. J.B. Hemel

1988

Dissertatie:

"Multivariate classification methods and their evaluation in applications".

Dr. H. van der Voet

1988

Dissertatie:

"Multivariate classification methods and their evaluation in applications".

Ir. P.P.C.A. Menheere

1989

Dissertatie:

"Sensitive estimations of pituitary glycoprotein hormones: Clinical and Scientific Applications".

Onderzoek in samenwerking met de Rijksuniversiteit Limburg.

Dr. J. Hessels

1991

Dissertatie:

"Cytostatic effects of α -difluoromethylornithine against experimental tumors in vivo".

Dr. T.E. Chapman

1993

Dissertatie:

"Determination of the urinary cortisol production rate with [1,2,3,4-¹³C] cortisol".

Onderzoek uitgevoerd door de Afdeling Kindergeneeskunde.

Dr. E.B. Hoving

1993

Dissertatie:

"Lipid profiling in Clinical Chemistry. Contributions to neonatal nutrition perinatology oxidative stress and sickle cell anaemia".

Dr. I.P. Kema

1994

Dissertatie:

"Clinical Chemistry of serotonin and catecholamines. Contributions to carcinoid tumors, pheochromocytoma and Parkinson's disease".

Dr. L.D. Dikkeschei

1994

Dissertatie:

"Chromatographic steroid hormone analyses in treatment of breast cancer and some other endocrine diseases".

Dr. C.M. van Beusekom

1995

Dissertatie:

"Lipids, carbohydrates and micronutrients in the perinatal period".

Dr. C. Weykamp

1995

Dissertatie:

"Glycohemoglobin: Quality Assessment and Improvement".

Onderzoek in samenwerking met het Streektziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk.

Dr. G.J.J. Beukeveld

1995

Dissertatie:

"Clinical Relevance of Porphyrin Determinations in Porphyria".

Historische bronnen

Van de Vos Reynaarde 1.

Teksten Diplomatisch uitgegeven naar de bronnen voor het jaar 1500.

Door: Dr. W.G. Hellinga - Tjeenk Willink, Zwolle (1952).

P. Ghakoengi, Sh. Khalil en A.R. Ammar.

On an ancient Egyptian method of diagnosing pregnancy and determining foetal sex. Medical History 7, 241 (1963).

W. Hoffman.

Versuche zur Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn.

Deutsche medizinische Wochenschrift 60, 822 (1933).

W. van der Slik.

De toepassing van automaten in het Klinisch Chemisch Laboratorium.

Oratie, Groningen 1983.

J. Verhoef en M.F. Kramer.

Is het einde van de Faculteit der Geneeskunde in zicht ?

Medisch Contact 48, blz. 23 (1993).

Toekomstig chemisch onderzoek.

Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging, maart 1994.

Klinische Chemie, plaats en functie in de gezondheidszorg.

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, zomer 1988.

G.T.B. Sanders and P.J. Brombacher.

Clinical Chemistry training in the Netherlands.

Clinica Chimica Acta, 232(1994)133-144.

Gedeelde zorg: betere zorg.

Rapport van de Commissie modernisering curatieve zorg, januari 1994.

Kiezen zonder dwang.

Discussienota Academisch Ziekenhuis Groningen, januari 1993.

E. Borst-Eilders.

Topzorg: Wettelijke en financiële aspecten.

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 138(1994)797-798.

Eindverslag van het Nobin-ZIS-project.

Centrale dienst informatievoorziening Academisch Ziekenhuis Leiden, mei 1978.